

No title available.

Patent Number: DE19522694
Publication date: 1997-01-02
Inventor(s): MORAGAS VINAS JOSE MARIA DE (ES); ENSENAT PEDRO GONZALEZ (ES);
MAIERHOFER GUENTHER (DE)
Applicant(s): MORAGAS VINAS JOSE MARIA DE (ES); DIANORM G MAIERHOFER GMBH (DE)
Requested Patent: ☐ DE19522694
Application
Number: DE19951022694 19950622
Priority Number
(s): DE19951022694 19950622
IPC Classification: A61K35/04 ; A61K9/10 ; A61K9/12 ; A61K7/48
EC Classification: A61K7/48W2, A61K7/06R2, A61K7/48C10G, A61K9/107D, A61K9/127B2, A61K35/04,
A61K7/00M4D, A61K7/48C4F3
Equivalents: CA2225415, ☐ EP0833607 (WO9700666), ☐ WO9700666

Abstract

A composition that contains at least one tar derivative, a cosmetic preparation that contains this composition, its use and pharmaceutical preparations that contain this composition are disclosed. Animal testing has shown conventional tar-containing preparations to be oncogenic. The disclosed composition allows cosmetic and pharmaceutical preparations to be produced as finely dispersed systems that are more effective and have less side effects than conventional preparations while containing 20 to 200 times less tar.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 22 694 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 35/04
A 61 K 9/10
A 61 K 9/12
A 61 K 7/48

②1 Aktenzeichen: 195 22 694.1
②2 Anmeldetag: 22. 6. 95
④3 Offenlegungstag: 2. 1. 97

DE 195 22 694 A 1

⑦1 Anmelder:
Moragas Vinas, José Maria de, Barcelona, ES;
Dianorm G. Maierhofer GmbH, 81247 München, DE

⑦4 Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,
Anwaltssozietät, 80538 München

⑦2 Erfinder:
Moragas Vinas, José Maria de, Barcelona, ES;
Ensenat, Pedro Gonzalez, Barcelona, ES;
Maierhofer, Günther, 81247 München, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
GB 10 20 613
WO 94 01 089 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Teerhaltige Zusammensetzung und diese enthaltende pharmazeutische und kosmetische Zubereitung

⑤7 Die Erfindung betrifft eine mindestens ein Teerderivat enthaltende Zusammensetzung, eine diese enthaltende kosmetische Zubereitung, deren Verwendung und die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.
Herkömmliche teerhaltige Zubereitungen haben sich im Tierversuch als cancerogen erwiesen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ermöglicht die Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen als feindisperse Systeme, die nach Applikation bei einer im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten 20- bis 200fach verminderten Teerkonzentration eine verbesserte Wirksamkeit und verminderte Nebenwirkungen aufweisen.

DE 195 22 694 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue teerhaltige Zusammensetzung, eine diese enthaltende kosmetische Zubereitung, deren Verwendung, und die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Teere sind Gemische mit unterschiedlichen chemischen Bestandteilen und bestehen in erster Linie aus Kohlenwasserstoffgemischen mit einem hohen Anteil aromatischer Kohlenwasserstoffe mit antiproliferativen Eigenschaften. Ihre therapeutische Verwendbarkeit, vor allem bei dermatologischen Indikationen, ist seit Jahrzehnten bekannt. Topisch appliziert wirken Teere entzündungshemmend, juckreizstillend und schwach infektiös. Schon lange werden sie erfolgreich zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten, die mit mehr oder weniger starkem Juckreiz verbunden sind, z. B. Neurodermitis, Psoriasis, chronischem Ekzem usw., eingesetzt. Am häufigsten werden Steinkohlenteerdestillate (Pix lithantracis) angewandt, entweder unverdünnt in Form von Teerumschlägen bzw. als Bestandteil von Salben und Pasten (z. B. Teer-Linola-Fett N[®]). Bei medizinischen Ölbädern (z. B. Balneum Hermal[®]) mit Teer im Rahmen einer Balneotherapie werden bis zu 30% Steinkohlenteerdestillat eingesetzt. Im Vergleich dazu ist die Teerkonzentration in Dermatika mit 2 Gew.-% erheblich geringer.

Obwohl die Wirksamkeit von Teerderivaten unbestritten ist, "verschwinden" sie doch langsam aus den Arzneibüchern der westlichen Industriestaaten. Der Grund dafür ist, daß im Tierversuch einer cancerogene Wirkung durch Epoxide, die vermutlich durch Biotransformation gebildet werden, festgestellt wurde. Deshalb vermeiden Ärzte in der Regel eine Dauertherapie. Die im Tierversuch unter Verwendung hoher Teerkonzentrationen ermittelte Cancerogenität wurde am menschlichen Patienten jedoch noch nie beobachtet. Dennoch können die an Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse nicht negiert werden — eine potentielle Gefahr bleibt bei Dauertherapie.

Diese potentielle Gefahr zu minimieren wäre nur möglich, wenn durch eine besondere Applikationsform die Konzentration des Wirkstoffgemisches und damit der Epoxidvorläufer gesenkt werden kann, ohne die therapeutische Wirkung zu beeinträchtigen. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Weg zu finden, mit dem die absolute Dosis der applizierten Teerderivate gesenkt werden kann, ohne die positiven therapeutischen Wirkungen zu vermindern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung, die die folgenden Bestandteile umfaßt:

- a) mindestens ein Phospholipid,
- b) mindestens eine Gallensäure und/oder mindestens ein Derivat davon,
- c) mindestens ein Teerderivat,
- d) Ethanol und
- e) Wasser.

Mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können nanodisperse Systeme gebildet werden, die bei lokaler, topischer Applikation die Haut sehr viel besser penetrieren als konventionelle Trägersysteme und sich viel schneller und homogener in der Cornea und Epidermis verteilen. Dadurch kann die Konzentration des Wirkstoffgemisches auf 0,1 bis 0,01% herkömmlicher teerhaltiger Präparate gesenkt werden. Die Teerkon-

zentration von Zubereitungen, die mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hergestellt worden sind, ist daher um den Faktor 20 bis 200 niedriger als in derzeit zugelassenen Dermatika. Gleichzeitig treten bei Verwendung nanodisperser Trägersysteme, wie z. B. Nanoemulsionen oder Liposomen, generell weniger Nebenwirkungen von Arzneistoffen auf.

Das in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltene Phospholipid ist vorzugsweise ein Phosphatidylcholin pharmazeutischer Qualität, wobei die aliphatischen Reste des Phospholipids vorzugsweise 12 bis 22 C-Atome mit bis zu 4 cis-Doppelbindungen umfassen. Unverzweigte aliphatische Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist ein Phospholipid, bei dem die aliphatischen Reste 16 bis 20 C-Atome und maximal 3 cis-Doppelbindungen aufweisen, wie in natürlichen pflanzlichen Lecithinen, z. B. Sojabohnenlecithin. Die aliphatischen Reste R₁ und R₂ können eine gleiche oder ungleiche Anzahl von C-Atomen aufweisen. Erfindungsgemäß kann das Phospholipid natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein.

Die Gallensäure und/oder ihre Derivate können ebenfalls natürlichen, semi- oder vollsynthetischen Ursprungs sein. Bevorzugte Derivate sind Gallensäuresalze, insbesondere Natriumsalze. In bevorzugten Ausführungsformen umfaßt die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein oder mehrere Natriumsalze aus der Natriumcholat, Natriumdesoxycholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumtaurodesoxycholat, Natriumtaurooursocholat und Natriumchenoxycholat umfassenden Gruppe und/oder ein oder mehrere der entsprechenden Gallensäuren.

Erfindungsgemäß ist das Teerderivat bevorzugt ein Steinkohlenteerderivat. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird Steinkohlenteerdestillat in der Zusammensetzung verwendet.

Als Ethanol wird vorzugsweise 96%iges Ethanol nach DAB10 verwendet. Ethanol vermittelt dem mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung gebildeten feindispersen System eine Langzeitstabilität und scheint außerdem die Wirkung des therapeutisch aktiven Teerderivates zu verstärken.

Das verwendete Wasser sollte die für pharmazeutische oder kosmetische Produkte geforderte Qualität haben.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird bevorzugt als ein Konzentrat zur Verfügung gestellt, in dem das Phospholipid in einer Konzentration von 10 bis 200 mg/ml, bevorzugt 40 bis 100 mg/ml, enthalten ist und die Gallensäure und/oder ihr(e) Derivat(e) in einem molaren Verhältnis von 2 bis 10 zu 1 (Lipid zu Cholat) enthalten ist (sind). Ethanol ist bevorzugt in einem Verhältnis von 1 : 1 (V/G, d. h. Volumen/Gehalt), bezogen auf das Phospholipid, enthalten.

Das erfindungsgemäße Konzentrat wird zur Anwendung in einem Verhältnis von 1:1 bis 1 : 200, bevorzugt 1 : 5 bis 1:125 und besonders bevorzugt 1:20 bis 1:100 verdünnt. Als Verdünnungsmittel dienen dabei Wasser- oder Salzlösungen, bevorzugt solche mit 0,1 bis 0,9 Gew.-% Kochsalz.

Die Zusammensetzung kommt vorzugsweise als feindisperses System auf der Basis von Lipidgemischen, Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, uni-, oligo- oder multilamelaren Liposomen, Nanoemulsionen, Nanopartikeln oder Nanokolloiden zum Einsatz. Unter "feindispersen Systemen" werden hier Systeme mit Teilchen verstanden, deren Durchmesser ungefähr 4 bis 500 nm beträgt. Der mittlere Durchmesser der Teilchen ist vor-

zugsweise kleiner als 250 nm.

Erfindungsgemäß können der Zusammensetzung ein oder mehrere pharmazeutische und/oder kosmetische Hilfsstoffe zugesetzt werden. So empfiehlt es sich z. B., wenn als Phospholipid ein oder mehrere ungesättigte Phosphatidylcholine verwendet werden, der Zusammensetzung Antioxidanzien zuzusetzen. In der Regel wird Tocopherol als Antioxidanz verwendet. Aus medizinischen Erwägungen, beispielsweise dem Erzielen der Isotonie und aus Gründen der Osmolarität, können auch Salze, insbesondere Kochsalz oder Puffersubstanzen zugesetzt werden. Neben Antioxidanzien, Salzen und Puffersubstanzen können üblicherweise in Arzneimitteln und/oder Kosmetika enthaltene Hilfsstoffe wie Co-tenside, z. B. Polysorbat oder freie Fettsäuren, sowie Andickungsmittel und auch Konservierungsstoffe enthalten sein.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung. Dieser können weitere kosmetische Zusatzstoffe sowie Parfümierungsmittel beigelegt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform dient die erfindungsgemäße Zusammensetzung als Grundlage einer pharmazeutischen Zubereitung. Typischerweise enthält eine solche pharmazeutische Zubereitung

- a) Phospholipid in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml, bevorzugt 1 bis 20 mg/ml,
- b) Teerderivat in Konzentrationen von 0,01 bis 20 mg/ml, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/ml,
- c) Gallensäure und/oder Gallensäurederivat in Konzentration von 0,01 bis 9 mg/ml, bevorzugt 0,18 bis 3,6 mg/ml und
- d) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G), bezogen auf das Phospholipid, und
- e) Wasser.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung eignet sich besonders zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten. Beispiele solcher Erkrankungen sind Psoriasis, insbesondere Psoriasis guttata, Psoriasis plaques, Psoriasis inversa, Psoriasis erythrodermica, Psoriasis pustulosa, insbesondere Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris, Psoriasis am behaarten Kopf und Psoriasis an den Nägeln. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann weiterhin zur Therapie der Neurodermitis, zur Therapie allergischer Kontaktekzeme und zur Therapie des seborrhoischen Ekzems verwendet werden. Seine Wirksamkeit hat sich außerdem bei der Therapie des Lichen simplex chronicus (Lichen Vidal, Neurodermitis circumscripta), des Ekzema cornea und der Keratodermica klimakteria Hatahausen erwiesen.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist dünnflüssig und kann mittels handelsüblicher Zerstäuber auf erkrankte Areale aufgesprüht werden. Dadurch ist die Anwendung sowohl auf der Haut als auch auf dem behaarten Kopf sehr einfach und bequem. Das Präparat kann sehr rasch und gleichmäßig auf die gesamte Oberfläche des erkrankten Areals aufgetragen werden. Es penetriert rasch in die Cornea. Ein mühsames Abwaschen wie bei den herkömmlichen teerhaltigen Salben, z. B. Linola-Fett N, entfällt, da Überschüsse im Haar leicht mit Wasser ausgespült werden können.

Das Präparat erzeugt weder Jucken noch Brennen und wird gut toleriert. Es ist geruchsarm und erzeugt weder auf der Haut noch auf der Kleidung Flecken. Es

wurde bisher von allen Patienten gut angenommen.

Bei den bisher behandelten Patienten trat keinerlei Photosensitivität auf, auch nicht nach Sonnenbestrahlung. Deshalb wird eine begleitende UVA-Bestrahlung in Erwägung gezogen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen feindispersen Systeme in Form von erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen kann aus den zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen durch Zuführen mechanischer Energie, beispielsweise durch optimiertes Mischen in einem statischen Mischer, Druckfiltration, Rühren, Homogenisieren oder Filtration erfolgen. Hierfür können handelsübliche Geräte verwendet werden, wie beispielsweise statische Mischsysteme oder auch Homogenisatoren des Fabr. Gaulin oder ein Mikrofluidizer. Werden bei diesen Verfahren mehr als 10 mg/ml Öl, bezogen auf die Zusammensetzung, zugesetzt, so führt das Verfahren zu Nanoemulsionen oder Nanokolloiden, und ohne Zusatz von Ölen bzw. einer Ölkonzentration von ≤ 3 mg/ml, bezogen auf die Zusammensetzung, führt das Verfahren zu Liposomen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Die Beispiele 1 bis 3 zeigen drei verschiedene Grundrezepturen für erfindungsgemäße Zubereitungen. In Beispiel 4 werden die Ergebnisse der Anwendung erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zubereitungen mitgeteilt.

Beispiel 1

Grundrezeptur 1 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im Labormaßstab

10 g Lecithin und 2 g Teerdestillat werden in 10 ml 96%igem Ethanol gelöst. 0,6 g Kochsalz und 1,6 g Natriumcholat werden in 180 g Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und steriltfiltriert. Das resultierende feindisperse System wird durch Verdünnen mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht.

In gleicher Weise können auch Ansätze im technischen Maßstab produziert werden.

Beispiel 2

Grundrezeptur 2 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im Labormaßstab

Die beiden Lösungen aus Beispiel 1 werden vereint und mit einem Haushaltsmixer, z. B. SG-Stab, homogenisiert. Das resultierende feindisperse System wird durch Verdünnen mit Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration gebracht. Je nach Anforderung wird eine Steriltfiltration durchgeführt oder nicht.

Beispiel 3

Grundrezeptur 3 für Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung im technischen Maßstab

500 g Lecithin wie in Beispiel 1 werden in 500 ml 96%igem Ethanol zusammen mit 100 g Teerdestillat gelöst. 15 g Kochsalz und 80 g Natriumcholat werden in 4 kg Wasser gelöst. Beide Lösungen werden vereint und in einem handelsüblichen Rührwerk, z. B. Staphan UMC 12, gerührt. Das resultierende feindisperse System wird

9.
13. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch
13, enthaltend:
- a) Phospholipid in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mg/ml, bevorzugt 1 bis 20 mg/ml 5
 - b) Teerderivat in Konzentrationen von 0,01 bis 20 mg/ml, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/ml,
 - c) Gallensäure und/oder Gallensäurederivat in Konzentrationen von 0,01 bis 9 mg/ml, bevorzugt 0,18 bis 3,6 mg/ml, 10
 - d) Ethanol in einem Verhältnis von vorzugsweise 1 : 1 (V/G), bezogen auf das Phospholipid, und
 - e) Wasser. 15
14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie schuppender und chronischer Hautkrankheiten. 15
15. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Verwendung bei der Balneo-Therapie. 20
16. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der Psoriasis, insbesondere der Psoriasis guttata, Psoriasis en plaques, Psoriasis inversa, Psoriasis erythrodermica, Psoriasis pustulosa oder Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris. 25
17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der Neurodermitis.
18. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie allergischer Kontaktekzeme. 30
19. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie der seborrhoischen Ekzeme.
20. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13 zur Therapie des Lichen simplex chronicus (Lichen Vidal, Neurodermitis circumscripta), Ekzema cornea und Keratodermica klimakteria Hatcher. 35
21. Verfahren zur Herstellung eines feindispersen Systems, enthaltend die Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend die Schritte 40
- a) Druckfiltration, bevorzugt Sterilfiltration, der Zusammensetzung und/oder 45
 - b) Mischen oder Rühren oder Homogenisieren der Zusammensetzung mit handelsüblichen Geräten. 50

50

55

60

65

- Leerseite -